




## 学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	きむら ようへい 木 村 洋 平
学位論文題目	CD44 variant exon 9 plays an important role in colon cancer initiating cells (CD44 variant exon 9 は大腸癌幹細胞において重要な役割を示す)		
審 査 委 員	主査 副査 副査	 印  印  印 中本 安成 小林 基弘 山口 明夫	
<p>癌幹細胞は正常組織における幹細胞と同様に自己増殖能、多分化能、薬剤耐性、免疫回避能を有していると言われており、転移や再発と密接な関わりがあると考えられている。それらの細胞を識別するマーカーの1つとして CD44 分子が示唆されているが、詳細は不明な点が多い。CD44 分子は standard form (CD44s) の他に alternative splicing 機構により variant exon 1-10 が挿入される variant isoform (CD44v) が存在しており、CD44v の発現増強は各種悪性腫瘍の悪性度と相関することが報告されている。本研究では大腸正常粘膜の幹細胞に発現する CD44 分子群を同定し、さらに大腸癌においてそれらの発現と癌幹細胞性について機能的な解析を行った。</p> <p>大腸正常粘膜に対して抗 CD44s 抗体、抗 CD44v 抗体の計 8 種類ならびに抗 Ki67 抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、抗 CD44v9 抗体が陰窩にのみ陽性を示した。また同部位は抗 Ki67 抗体で陰性を示しており、正常幹細胞と考えられた。このことから CD44v9 分子が幹細胞に特異的に発現することが明らかになった。次にヒト大腸癌細胞株 (HT29、HCT116) に対して抗 CD44s 抗体、抗 CD44v9 抗体を用いたセルソーティングを行い、(1) CD44s 陽性かつ CD44v9 陽性 (CD44s[+]v9[+])、(2) CD44s 陽性かつ CD44v9 陰性 (CD44s[+]v9[-])、(3) CD44s 陰性かつ CD44v9 陰性 (CD44s[-]v9[-]) に細胞を分画し、自己増殖能としてコロニー形成能を検討した。HT29、HCT116 のいずれも CD44s[+]v9[+] 細胞がその他の細胞群と比較し、有意に高いコロニー形成能を示した (<math>p &lt; 0.01</math>)。次に薬剤耐性について抗癌剤 (5FU) の投与後における生細胞率を検討したところ、CD44s[+]v9[+] 細胞は他の細胞群と比較して生細胞率が高く、薬剤耐性が認められた。さらに NOD-SCID マウスへの皮下移植による腫瘍形成能について検討したところ、CD44s[+]v9[+] 細胞にのみ、マウス皮下に腫瘍形成が認められた (<math>p &lt; 0.01</math>)。</p> <p>以上の結果より、CD44v9 分子を発現している大腸癌細胞では増殖能、薬剤耐性、生体における腫瘍形成能を有していることが認められ、CD44v9 分子は大腸癌における癌幹細胞性の維持に重要な役割を担っていることを初めて示唆するものである。したがって、本学学位論文として充分価値があるものと判断する。</p>			
(平成 25 年 8 月 13 日)			